



Du gène à la fleur

Christophe Godin, Jan Traas

► To cite this version:

Christophe Godin, Jan Traas. Du gène à la fleur. Les Cahiers de l'INRIA - La Recherche, 2010, Les 10 découvertes de l'année, 437 janvier 2010. inria-00511497

HAL Id: inria-00511497

<https://inria.hal.science/inria-00511497>

Submitted on 25 Aug 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MODÉLISATION DU VIVANT

Du gène à la fleur

Au-delà de l'expérimentation *in vitro*, l'expérimentation sur ordinateur devrait permettre de mieux comprendre les conditions de croissance des plantes.

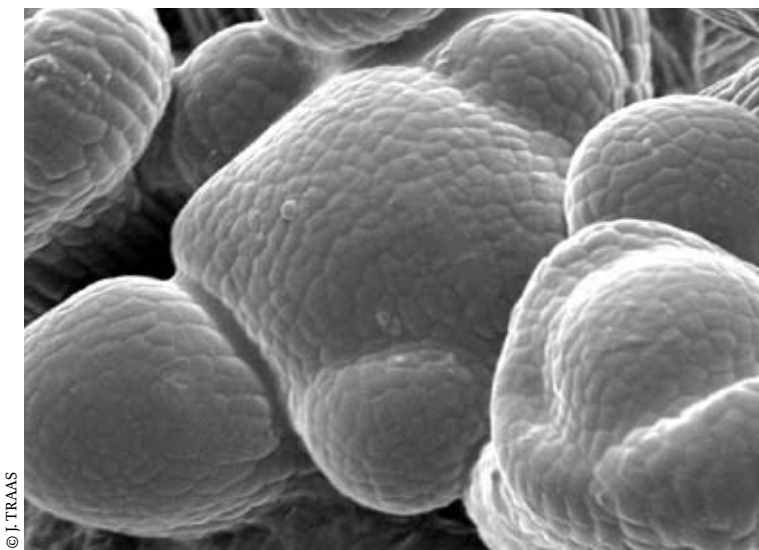
Les feuilles, tiges latérales et fleurs de la plupart des plantes présentent une organisation en spirales ou combinaison de spirales d'une fascinante régularité*. Comment expliquer un tel phénomène, baptisé phyllotaxie? La découverte, il y a une vingtaine d'années, du rôle majeur joué par quelques gènes a marqué une étape décisive. Les travaux réalisés depuis ont en outre révélé la grande complexité des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'œuvre au sein des tissus végétaux. Il est donc devenu nécessaire de compléter les analy-

ses qualitatives classiques par des approches quantitatives*. D'ores et déjà, des modèles numériques nous permettent de formuler, tester et comparer diverses hypothèses sur le fonctionnement des cellules et leurs interactions mécaniques ou biochimiques. Ils nous permettent aussi de concevoir de nouvelles expérimentations.

Les végétaux poussent par l'extrémité de leurs tiges au niveau de petits territoires cellulaires appelés méristèmes (fig. 1). Ces derniers contiennent des cellules indifférenciées (cellules souches) qui se divisent tout au long de la vie d'une plante et donnent naissance à ses différents organes. C'est à l'époque des grands naturalistes du XVIII^e et du XIX^e siècles qu'ont été émises deux hypothèses majeures. La première est due au poète et romancier allemand John Wolfgang von Goethe. Lors d'un voyage en Italie, en 1786, ce passionné de sciences a compris qu'au-delà des apparences les organes

d'une plante devaient être vus comme des transformations différentes d'un « même organe » sous-jacent. On doit la seconde au cristallographe français Auguste Bravais et à son frère Louis, une cinquantaine d'années plus tard. Ils ont montré qu'il était possible d'expliquer la position en spirale des différents organes d'une plante le long de la tige par des considérations d'encombrement géométrique. Les travaux des frères Bravais ont inspiré un grand

Fig. 1 : Cette image en microscopie électronique montre un méristème floral d'*Arabidopsis* (une herbe souvent utilisée comme modèle en biologie végétale). Autour de la zone centrale, des organes (ici des fleurs) se forment à intervalles réguliers selon des motifs spiralés. L'angle entre deux organes consécutifs est relativement stable autour de 137° (angle d'or).



© J. TRAAS

nombre d'études ultérieures et ont finalement conduit à expliquer la genèse de la phyllotaxie d'une tige par une loi simple. Celle-ci repose sur l'hypothèse selon laquelle les organes récemment formés empêchent la formation de nouveaux organes dans leur voisinage immédiat. Tout se passe comme s'il se créait alors une sorte de « champ d'inhibition » autour de la nouvelle pousse, ce qui serait à l'origine de l'organisation en spirales. La capacité explicative de ce modèle a été testée avec succès pour de très nombreux types de spirales jusqu'à devenir, au XX^e siècle, le « modèle standard » de la phyllotaxie ⁽¹⁾.

À ce stade, la question de la phyllotaxie pouvait être reformulée sous deux angles nouveaux et complémentaires. L'un concernait la réalité matérielle sur laquelle fonder la notion d'organe sous-jacent et sa « métamorphose » (le terme est de Goethe). L'autre portait sur l'origine physique ou biochimique des champs d'inhibition. C'est à la fin des années 1980 que deux équipes ont mis en évidence l'implication des gènes : celle d'Eliot Meyerowitz, du *California Institute of Technology* (Caltech, États-Unis) et celle d'Enrico Coen, du *John Innes Centre* (Grande-Bretagne). Toutes deux ont en effet montré qu'en mutant un nombre réduit de gènes dans un organisme végétal donné, il était possible de substituer un type d'organe à un autre dans une fleur : par exemple des pétales ou des pistils à des sépales*.

Le modèle repose en première instance sur la présence ou l'absence de trois classes de gènes ⁽²⁾. Si l'on inactive l'un quelconque de ces gènes, certains types d'organes de la fleur sont remplacés par d'autres. Cette piste des gènes a permis de faire des progrès rapides, favorisés par les progrès parallèles des outils de la génétique, de la biologie moléculaire et de l'imagerie microscopique. Mais au fur et à mesure que l'on découvrait le rôle de tel gène ou de telle molécule, l'intrication des interactions et des régulations moléculaires et cel-

lulaires se révélait de plus en plus difficile à décrypter.

La quantité de données accumulées et leur complexité ont alors conduit quelques équipes dans le monde à associer les compétences d'informaticiens et de mathématiciens et celles de biologistes. En France, nos deux équipes ont ainsi joint leurs efforts pour construire un modèle numérique de méristèmes à l'échelle cellulaire. Celui-ci devait permettre de reproduire les populations cellulaires observées, mais aussi de simuler l'activation et l'inactivation de gènes clés dans les différentes régions du méristème, ainsi que les interactions physiques et biochimiques entre cellules. À terme, ces « méristèmes virtuels » per-

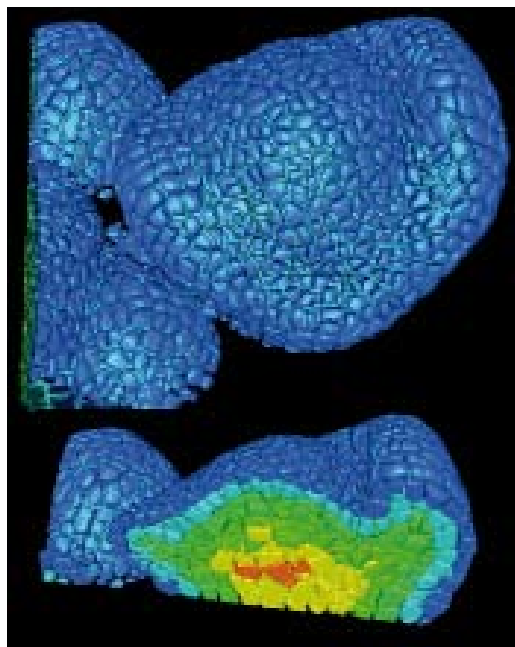
mettront de tester de nouvelles hypothèses *in silico*, d'orienter l'expérimentation et, idéalement, de faire des prédictions.

Une étape essentielle de la construction de ces méristèmes virtuels consiste à numériser des méristèmes réels afin d'alimenter les modèles et de les tester sur la base de valeurs mesurées. Or si les microscopes confocaux* offrent la possibilité d'observer des tissus biologiques vivants dans toute leur épaisseur, il fallait concevoir des

outils de numérisation automatique adaptés à la complexité des assemblages cellulaires. En partenariat avec deux autres équipes*, nous avons mis au point un protocole expérimental et des algorithmes qui permettent de reconstruire la structure cellulaire d'un méristème en trois dimensions et de suivre son évolution dans le temps (fig. 2).

Armés de ces outils, nous avons étudié les mécanismes cellulaires susceptibles d'expliquer la notion de champ d'inhibition, lesquels sont étroitement liés au transport intercellulaire d'une hormone de croissance : l'auxine. Il avait en effet été démontré, au début des années 2000, que la création périodique de nouveaux organes résultait de son accumulation en certains points du méristème. Or cette accumulation ne provient pas d'une production localement abondante de

Fig. 2 : Sur ce méristème virtuel, fruit de la reconstruction en trois dimensions du méristème floral d'*Arabidopsis* sur la base d'observations au microscope confocal, on voit, en haut, un jeune bouton floral au stade de l'émergence des sépales et, en bas, une coupe transversale montrant l'organisation en couches des cellules.



SOURCE : THÈSE DE R. FERNANDEZ (INRIA, CIRAD, RÉGION LANGUEDOC-ROUSSILLON)

* Sur une pomme de pin, par exemple, la disposition des écailles donnent une idée assez spectaculaire de l'organisation en spirales d'organes végétaux. Cette organisation en spirales de formes différentes, qui caractérise la disposition des organes le long des tiges d'une plante, a été observée depuis l'Antiquité.

* Voir aussi le document sur cette question à l'adresse <http://interstices.info/plantes>

* Les sépales sont les éléments foliacés qui forment le calice de la fleur

* Un microscope confocal est un microscope optique qui permet d'obtenir une représentation tridimensionnelle d'un objet grâce à la possibilité de déplacer le plan focal de l'objectif à différents niveaux de profondeur de l'objet.

* Les deux équipes associées au projet sont celle de la Plateforme d'histocytologie et d'imagerie cellulaire végétale (PHIV) du Cirad et l'équipe Analyse et simulation d'images biomédicales (Asclepios) de l'Inria Sophia Antipolis - Méditerranée.

l'hormone, mais de son transport de cellule en cellule grâce à des protéines membranaires (de la famille PIN). Disposées sur une partie seulement de la membrane de chaque cellule (disposition polaire), ces protéines forment à l'échelle du tissu des réseaux de transport de l'auxine capables de se reconfigurer de manière dynamique. Ils permettent à la plante d'accumuler régulièrement de l'hormone près du sommet du méristème et d'engendrer les nouveaux organes : en grandissant, chaque jeune organe pompe toute l'auxine de son voisinage immédiat, inhibant ainsi la création d'un autre organe à proximité.

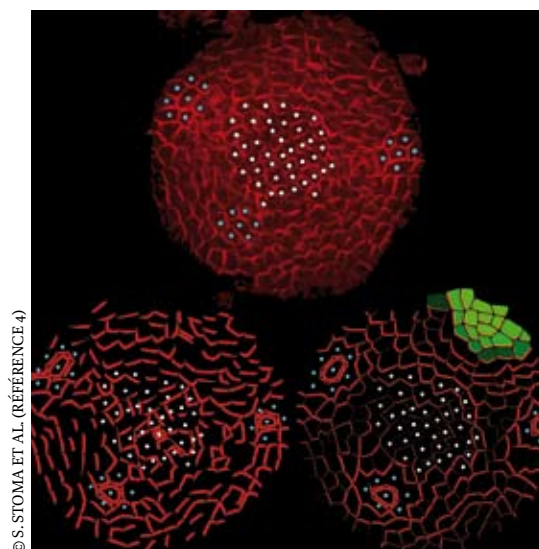
La modélisation nous a permis de confirmer la cohérence de cette interprétation moléculaire de la notion de champ d'inhibition avec les données expérimentales⁽³⁾. Mais il restait à comprendre comment la plante contrôle la polarisation des transporteurs PIN dans chaque cellule, qui détermine à chaque instant la configuration du réseau de transport de l'auxine. À cet égard, deux hypothèses principales avaient jusque-là été avancées. L'une, fondée sur l'idée d'une auto-amplification des flux d'auxine dans les tissus, était censée expliquer la formation des réseaux vasculaires (par exemple les veines des feuilles). L'autre, qui suppose cette fois une auto-amplification

Les idées de Goethe trouvent une base génétique et physiologique.

locale des concentrations d'auxine, devait expliquer le positionnement des organes à la surface du méristème (mais pas la formation des veines).

Là encore, nous avons montré grâce à un modèle numérique qu'une approche fondée uniquement sur la première hypothèse (auto-amplification des flux) suffit à rendre compte des deux phénomènes. Nous sommes en effet parvenus, pour la première fois, à reproduire fidèlement les motifs complexes de protéines PIN observés dans le méristème ainsi que leur dynamique⁽⁴⁾ (fig. 3). Cette approche nous a conduits à imaginer des expérimentations qui permettront à terme de vérifier, sur des données réelles, les hypothèses retenues dans les simulations.

Bien d'autres étapes restent évidemment à franchir. Pour l'heure, nous travaillons à la conception d'un modèle mécanique, les efforts physiques au sein des cellules d'un méristème en croissance jouant un rôle très important⁽⁵⁾. En parallèle, nous nous attachons à formali-



© S. STOMA ET AL. (RÉFÉRENCE 4)

Fig. 3 : Ce cliché visualise les réseaux de transport (en rouge) de l'auxine, hormone de croissance, dans un méristème floral d'Arabidopsis. En haut, la distribution observée en microscopie confocale, et en bas à gauche, sa version numérisée. En bas à droite : simulation des motifs formés sur chaque cellule par les transporteurs membranaires (protéines PIN) sur la base de l'hypothèse d'un renforcement des flux d'auxine. On voit (en vert) le lieu prédit d'accumulation d'auxine, loin des organes précédemment formés (en bleu).

ser les réseaux de régulation génétique, qui déterminent les caractéristiques fonctionnelles de chaque région d'un organe, c'est-à-dire son « identité fonctionnelle ». Cette identité est en effet décisive dans la genèse de la forme dans son ensemble. Par là même, les idées de Goethe trouvent aujourd'hui un fondement génétique et physiologique précis.

Ces objectifs suscitent de nouveaux développements. Au plan expérimental, nous sommes conduits à cartographier l'activité des gènes dans le méristème en fonction des stades de développement de l'organe. Au plan mathématique, nous sommes confrontés à des problèmes théoriques. Exemple : comment résoudre un calcul numérique sur une structure en croissance c'est-à-dire dont la topologie change en fonction du temps ? Autant de recherches dont les retombées concernent autant le champ de la biologie que les mathématiques et l'informatique.

Christophe Godin est responsable de l'équipe Virtual Plants, localisée à Montpellier, de l'Inria Sophia Antipolis-Méditerranée (voir le site www.inria.fr/recherche/equipes/virtual_plants.fr.html).

Jan Traas est responsable de l'équipe Reproduction et développement des plantes (RDP) de l'École normale supérieure de Lyon (voir le site www.ens-lyon.fr/RDP/).

Lauréat du Prix La Recherche 2009 mention Prix du Ministère.

⁽¹⁾ S. Douady et Y. Couder, Phyllotaxis as a Dynamical Self Organizing Process. Part I, II, III: The Spiral Modes Resulting from Time-Periodic Iterations. *Journal of Theoretical Biology* (178), 1996

⁽²⁾ E. Coen. The Art of Genes. How Organisms Make Themselves. Oxford University Press, 1999

⁽³⁾ P. Barbier de Reuille et al., Computer simulations reveal properties of the cell-cell signalling network at the shoot apex in Arabidopsis, *PNAS*, vol. 103 (5), 2006

⁽⁴⁾ S. Stoma et al., Flux-based transport enhancement as a plausible unifying mechanism for auxin transport in meristem development, *PLoS computational biology*, vol. 4 (10), 2008

⁽⁵⁾ Hamant et al., Developmental patterning by mechanical signals in Arabidopsis, *Science*, vol. 322 (5908), 2008



D.R.

Le couplage entre approches biologiques et numériques permet d'appréhender le développement des plantes et sa dynamique de manière globale.

Que reste-t-il à comprendre sur la formation des fleurs ?

François Parcy : Aujourd'hui, nous avons une bonne connaissance d'un certain nombre de régulations et de mécanismes en jeu, mais cette connaissance reste parcellaire. Par exemple, on est en mesure d'établir toutes sortes de relations entre les gènes qui contrôlent le développement de la fleur. Mais nous sommes incapables de comprendre ce développement dans son ensemble, et parfois même d'identifier nos lacunes pour y parvenir, de déterminer

tion avec l'équipe de Christophe Godin, c'est une sorte d'émerveillement. Je perçois enfin la complémentarité de nos deux approches : la mienne avec ma culture générale de biologiste des plantes, notamment sur les réseaux de régulation génétique, et la sienne avec ses compétences en formalisation mathématique des problèmes et des connaissances ainsi qu'en informatique.

Sur quoi porte cette collaboration ?

F. P. : Dans un premier temps, nous avons choisi un cas particulier assez simple, à savoir la modélisation du chou-fleur. Le chou-fleur est un mutant floral. C'est un cas typique où des mutations génétiques induisent un changement considérable de morphologie : la fabrication par la plante d'un chou au lieu d'une fleur.

Nous connaissons assez bien les relations des gènes entre eux, par exemple l'action inhibitrice ou stimulante de tel gène sur tel autre gène. Mais les études ont été réalisées dans un contexte statique en quelque sorte, c'est-à-dire indépendamment de la dynamique du système végétal en développement. Or ces interactions se produisent dans un tissu en train de se modifier : au départ, le système ne comprend que des cellules indifférenciées, puis, au fur et à mesure que les gènes agissent, celles-ci se divisent, le tissu change de forme, etc. L'un des

François Parcy est directeur de recherche CNRS et responsable de l'équipe Étude des régulateurs floraux du Laboratoire de physiologie cellulaire végétale (LPCV-CEA - CNRS - Inra - Université J. Fourier), à Grenoble. Il enseigne également à l'École polytechnique.

Entretien avec François Parcy

De la fleur réelle à la fleur virtuelle... ... et réciproquement

les observations ou mesures complémentaires à réaliser, voire d'imaginer les expérimentations pertinentes à mener. L'enjeu actuel est donc de regrouper toutes nos connaissances pour avoir une vision à la fois dynamique et globale du phénomène de croissance et en particulier comprendre le dialogue entre les réseaux génétiques et la morphologie.

D'où le recours à la modélisation numérique ?

F. P. : Nous participons en effet au projet franco-britannique *Flower Model** qui vise entre autres à modéliser le développement de la fleur. J'avoue que jusque-là, je connaissais peu la modélisation dont je saisis mal l'intérêt. Depuis que je me suis engagé dans ce projet, et plus particulièrement dans une collabora-

apports de la modélisation va être de permettre d'intégrer les régulations génétiques dans un contexte spatio-temporel évolutif. Le couplage de la régulation des gènes entre eux et de la modification du système expérimental (le bourgeon floral en croissance), cela n'avait jamais été réalisé.

Intégrez-vous aussi les modifications de l'environnement de la plante ?

F. P. : L'environnement agit sur le déclenchement du processus de floraison. En revanche, une fois le « programme » lancé, autrement dit une fois que la plante décide de faire des fleurs, le développement de la fleur ne dépend quasiment plus de l'environnement.

Propos recueillis par Dominique Chouchan

* le programme *Flower Model*, qui a démarré en 2008 et associe des équipes françaises et des équipes britanniques, est cofinancé, en France, par l'Agence nationale de la recherche (ANR) et, en Grande-Bretagne, par le *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC).